Aus dem Senckenbergschen pathologischen Institut, Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. B. Fischer.)

Über

Natur und Herkunft der Speichelkörperchen

und ihre

Beziehungen zu den Zellen des Blutes.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Grossh. Badischen Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Fritz Laquer

aus Frankfurt a. M.

Mit 10 Abbildungen auf Tafel I.

Wiesbaden.
Verlag von J. F. Bergmann.
1912.

Aus dem Senckenbergschen pathologischen Institut, Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. B. Fischer.)

Über

Natur und Herkunft der Speichelkörperchen

und ihre

Beziehungen zu den Zellen des Blutes.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Grossh. Badischen Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Fritz Laquer
aus Frankfurt a. M.

Mit 10 Abbildungen auf Tafel I.

Wiesbaden.
Verlag von J. F. Bergmann.
1912.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Dekan: Prof. Dr. Kossel. Referent: Prof. Dr. Ernst.

Druck von Carl Ritter, G. m. b. H., Wiesbaden.

Im Speichel jedes Menschen finden sich, abgesehen von abgestossenen Epithelien und Bakterien, kernhaltige Zellen, die als Speichelkörperchen schon lange bekannt sind. Sie sind für den Praktiker von geringer Bedeutung, da man über ihre Funktion noch so gut wie nichts weiss, ein Punkt, auf den ich im Verlaufe der Arbeit noch zu sprechen kommen werde. Auch theoretisch ist ihnen früher kaum Beachtung geschenkt worden. In neuerer Zeit ist ihnen aber ziemlich unerwartet eine theoretisch wichtige Rolle zugeschoben worden. Sie sind erst in jüngster Zeit wieder von Weidenreich (1) u. a. als sicherer Beweis dafür angeführt worden, dass sich im Mundspeichel Lymphocyten in Leukocyten umwandeln, als Stütze für den Unitarismus in der Leukocytenfrage und als Beweis gegen die dualistische Auffassung Ehrlichs und seiner Schüler, nach der die weissen Blutzellen des lymphoiden und die des myeloiden Systems zwei völlig voneinander getrennte Stämme sind.

Die auf diese Weise den Speichelkörperchen in dem immer noch brennenden Leukocytenstreite zufallende grosse Bedeutung war für mich der Grund, auf Anregung von Herrn Prof. Fischer am hiesigen Senckenbergschen pathologischen Institut der Natur dieser Zellen und ihrer Herkunft eine eingehendere Untersuchung zu widmen.

Die Literatur, soweit sie sich ausschliesslich mit den Speichelkörperchen beschäftigt, ist nicht sehr gross. In vielen Arbeiten jedoch werden sie beiläufig erwähnt und gelten meist als Leukocyten schlechthin. Ich werde in vorliegender Arbeit immer nur von Leukocyten im Gegensatze zu Lymphocyten reden und meine dabei die neutrophilen Leukocyten

des Blutes oder ihnen entsprechende Zellen. Für beide zusammen möchte ich lieber den indifferenten Namen weisse Blutzellen gebrauchen.

Von ausführlicheren Arbeiten, die speziell die Speichelkörperchen behandeln, ist zunächst die von Gött (2) zu nennen. Alles was er aus Lehrbüchern der Anatomie und Physiologie zusammenstellen konnte, war folgendes: «Die Speichelkörperchen sind etwa 8—11 μ grosse runde hüllenlose Zellen, sie haben einen Kern und ähneln sehr den farblosen Blutkörperchen. Ihr Protoplasma schliesst zahlreiche dunkle, d. h. stark lichtbrechende Körnchen ein, welche in exquisiter Weise die sogenannte Brownsche Molekularbewegung zeigen. Die Zellen selbst sollen zum Teil amöboid beweglich sein.»

Gött stellte nun selbst eingehendere Untersuchungen über die Speichelkörperchen an, er unterschied schon im ungefärbten Präparat zwei nicht scharf voneinander getrennte Gruppen, eine grössere Zellform von dem fast konstanten Durchmesser von 15,5 μ und eine kleinere von 9—10,5 μ. Zwischen beiden Formen gibt es Übergänge. Ihr Protoplasma umschliesst zahlreiche Granula, die im frischen Zustande eine lebhafte Molekularbewegung erkennen lassen. Sie besitzen selten einen, meist zwei bis vier, teils runde, teils gelappte Kerne. Auffallend ist, dass sich bei Zusatz von Methylenblau die Kerne der kleinen viel stärker färben als die der grossen, die oft überhaupt farblos bleiben. Das färberische Verhalten dem May-Grünwaldschen Farbengemische gegenüber entspricht bei den grossen dem der polymorphkernig neutrophilen Leukocyten des Blutes, bei den kleinen dem der Lymphocyten. Letztere färben sich mit Methylgrün-Pyronin nicht wie normale Lymphocyten. Doch nimmt er an, dass die kleinen den Lymphocyten, die grossen den Leukocyten des Blutes entsprechen, während sich für die «Übergangsform» keine rechten Anologa im normalen Blute angeben lassen. Um die von anderen Forschern den Speichelkörperchen zugeschriebene amöboide Beweglichkeit nachzuweisen, benutzte Gött eine von Arnold angegebene Methode. Er setzte sich kleine Stückchen von Hollundermark in den Mund und untersuchte nach verschiedenen Zeiten, ob irgend welche Zellen in die Hollundermarkstückchen vermöge ihrer eigenen Beweglichkeit eingewandert seien. Trotzdem er sie bis zu zwei Stunden im Munde behielt, konnte er in den Serienschnitten, die er dann von den Stückchen anfertige, kein einziges eingewandertes Speichelkörperchen nachweisen. Ein Beweis für eine amöboide Beweglichkeit der Speichelkörperchen lässt sich wenigstens auf diese Weise nicht erbringen. Gött nimmt an, dass sich die grossen Zellen als das Endglied einer Degenerationsreihe aus den kleinen entwickeln. Im Speichel,

den er bei 36° C in den Thermostaten brachte, konnte er allerdings experimentell diese Umwandlung nicht nachweisen; dort verschwanden im Gegenteil die grossen zuerst. Auch ihre Unfärbbarkeit mit Methylenblau spräche eher dafür, dass die kleinen Degenerationsprodukte der grossen seien. Doch glaubt er, dass die Kerne der grossen Speichelkörperchen infolge zu starker Schädigung schon gar keine Farbe mehr annehmen.

Was die Herkunft der Speichelkörperchen betrifft, so leitet sie Gött aus den weissen Blutzellen ab, deren Durchwanderung Stöhr (3) 1882 in den Tonsillen des Menschen und verschiedener Tiere zum ersten Male genauer beschrieben hat. Nun wandern aber aus den Tonsillen Lymphocyten durch und im Speichel befinden sich neben Lymphocyten Zellen, die eine täuschende Ähnlichkeit mit Leukocyten haben. Für diese beiden schwer zu vereinigenden Tatsachen weiss Gött keine rechte Erklärung. Vielleicht entsteht der Leukocytencharakter der einen nur durch Quellung von Lymphocyten, vielleicht wandern auch einige echte Leukocyten durch, vielleicht findet auch im Speichel eine regelrechte Umwandlung von Lymphocyten zu Leukocyten statt.

Diese Schlussfolgerung macht nun Weidenreich (4).

Er untersuchte die Speichelkörperchen im Ausstrich und unterschied dabei zwei Hauptgruppen:

a) einkernige Zellen mit rundem, ovalem oder gebuchtetem Kern, der ab und zu besonders bei den kleinsten Formen ein radförmiges Chromatingerüst besitzt.

b) Zellen mit 2—4 Kernen. Diese haben regelmässige Konturen und sind durch Fäden miteinander verbunden. Da die Zellen beider Gruppen neutrophile Granulationen im homogenen Protoplasma besitzen, könnte man Gruppe a) mit den mononukleären Myelocyten, Gruppe b) mit den polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten identifizieren. Sie unterscheiden sich aber von den Zellen des Blutes in folgendem:

1. Die Kerne sind grösser, haben regelmässigere Konturen, die chromatische Substanz ist weniger dicht,
2. die Kerne haben keine deutlichen Abstände voneinander,
3. das Protoplasma ist homogener,
4. sie zeigen die Molekularbewegung,
5. sie besitzen keine amöboide Beweglichkeit.

Dies könnte man bei der Gruppe b) durch Quellung von polymorphkernigen Leukocyten erklären, Gruppe a) aber kann nicht aus ihnen entstanden sein. Typische Lymphocyten hat er nie im Speichel gesehen.

Da aus den Tonsillen aber nur Lymphocyten auswandern, so muss sich — wahrscheinlich in den oberflächlichen Epithellagen — eine Umwandlung von Lymphocyten zu Leukocyten vollziehen, deren verschiedene Entwicklungsstufen wir noch im Speichel antreffen.

Die Brownsche Molekularbewegung der Speichelkörperchen ist eingehender von Clara Hagen (5) untersucht worden. Diese Molekularbewegung ist, da durch Narkose nicht beeinflussbar, keine Lebenserscheinung, sondern lediglich hervorgerufen durch Quellung im hypisotonischen Speichel, da auch im Experiment Leukocyten im Speichel quellen und Mol. Bew. ihrer Granula erkennen lassen.

Ehrlich (6) machte einmal folgende Diskussionsbemerkung:

«Deswegen wäre es falsch, wenn wir an einer Stelle eine polymorphkernige neutrophile Zelle finden, dass wir sagen, es wäre eine Vorstufe. Es kann wieder aus der polymorphkernigen eine mononukleäre werden. So habe ich kürzlich meinen Mundspeichel untersucht und gefunden, dass ich hier die schönsten Myelocyten hatte, während im Blute nur polynukleäre (hier steht infolge eines Druckfehlers mononukleäre) waren.»

Wenn man aus dieser kurzen Diskussionsbemerkung etwas schliessen darf, so neigt Ehrlich zu der Ansicht, dass sich im Speichel polynukleäre Leukocyten in mononukleäre umwandeln könnten, ohne allerdings weitere Stützen dieser Ansicht, die Weidenreich entschieden verwirft, anzuführen.

Dies tun dagegen Kämmerer und Meyer (7). Sie lehnen die Ansicht Weidenreichs, dass die mononukleären Formen der Speichelkörperchen ihrer morphologischen Struktur wegen nicht aus polynukleären Leukocyten entstanden sein könnten, ab und geben in einer kurzen Bemerkung an, dass sich im Speichel die Leukocyten des Blutes ebenso wie die mit ihnen identischen Eiterzellen lediglich durch Quellung in die Formen verwandeln, die Weidenreich als sogenannte Myelocyten abbildet und aus sich umwandelnden Lymphocyten hervorgehen lässt. Trotzdem hat Weidenreich (1) diese Lehre wieder in seiner neuesten umfangreichen Abhandlung über die Leukocytenfrage voll aufrecht erhalten und noch einmal ausführlich die Gründe für seine Anschauung dargelegt. Er widmet den Speichelkörperchen ein besonderes Kapitel (pag. 671 ff.), dessen Inhalt kurz folgender ist:

Er unterscheidet hier wie Gött im Speichel grosse und kleine Zellen, die ineinander übergehen. Er bildet folgende 5 Typen ab, Tafel A, Figur 3a—e, (l. c.), die alle neutrophile Granulationen besitzen:

a) kleine Zelle mit kompaktem rundem Kern mit Chromatingerüst,
b) grössere Zelle, kompakter ovaler Kern mit Chromatingerüst,
c) grössere Zelle, kompakter nierenförmiger Kern mit Chromatingerüst,

d) grosse Zelle, gelappter Kern mit Andeutung von Chromatingerüst,
e) kleinere Zelle, drei bläschenförmige Kerne ohne Struktur.

Form c und d erklärt er für identisch mit gewöhnlichen polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten. Form e mit gequollenen Leukocyten, da sich ja die Speichelkörperchen in einem hypisotonischen Medium befinden, was auch die Molekularbewegung in ihrem Protoplasma erklärt. Die Formen a und b dagegen sind nicht, wie Ehrlich und vor allem Kämmerer und Meyer angeben, aus absterbenden Leukocyten entstanden, sondern die erste Stufe der in den Speichel gelangenden Zellen, sie ähneln den Myelocyten. Da aber aus den Tonsillen, der Quelle der Speichelkörperchen, nur Lymphocyten auswandern, müssen wir annehmen, dass entweder bei dieser Auswanderung oder erst im Speichel diese Lymphocyten unter Ausarbeitung einer Körnelung und Umformung des Kernes die für die neutrophilen Leukocyten des Blutes charakteristischen Formen annehmen und dabei etwa die oben beschriebene Entwickelungsreihe a—e durchlaufen. Diese Tatsache ist aber ein Beweis gegen die Lehre von der Spezifität der gekörnten Leukocyten.

Diese Literaturübersicht ergibt also eigentlich zunächst einen Sieg der Weidenreichschen Anschauung, denn wenn ihr auch in kurzen Notizen widersprochen worden ist, so ist sie doch seinerseits durch eingehende Untersuchungen gestützt. Hiernach würden also im Speichel tatsächlich sich ständig Lymphocyten in polynukleäre Leukocyten umwandeln, eine Ansicht, der wohl auch Gött zuneigt. Die Speichelkörperchen aus Leukocyten abzuleiten war schon deshalb schwierig, weil ja bisher die Stöhrsche Lehre ihrer Herkunft aus den Lymphocytenlagern der Tonsillen unbestritten war und niemand bisher eine andere Quelle der Speichelkörperchen nachgewiesen hatte. So lange dies aber festgelegt war, war tatsächlich die Lehre Weidenreichs kaum zu widerlegen, worauf er selbst auch mit Nachdruck immer wieder hinweist. Für die Lehre von der Zellspezifität war aber dieser Nachweis, dass hier greifbar und unwiderleglich Lymphocyten in neutrophile polynukleäre Leukocyten sich direkt umwandelten, von grösster Bedeutung. Und dies war für uns der Anlass zu einer eingehenderen Prüfung der Speichelkörperchenfrage.

Es ergaben sich also für den Bearbeiter dieses Problems folgende Fragen:

1. Was für Zellen findet man nach der gebräuchlichen Nomenklatur ausgedrückt im Speichel,
2. welche Beziehungen bestehen zwischen den Speichelkörperchen und den weissen Blutkörperchen,
3. woher stammen die Speichelkörperchen.

Eigene Untersuchungen.

Bevor ich an die Bearbeitung der Frage 1 ging, suchte ich die Zahl der Speichelkörperchen zu bestimmen, da sich darüber in der Literatur keine Angaben fanden und, wie wir bald sehen werden, sich eine Reihe von Schlussfolgerungen aus der Zahl der Speichelkörperchen unter verschiedenen Bedingungen ziehen lassen.

Die Zählungen:

a) Methode:

Ich sammelte Mundspeichel in einem Spitzgläschen, rührte ihn zur gleichmässigen Verteilung der festen Bestandteile tüchtig um, entnahm mit einer graduierten Pipette ein bestimmtes Quantum, zu dem ich die vierfache Menge 0,1—0,3% Essigsäure setzte. Man muss manchmal auf dieses Mittel, die Kerne schärfer hervortreten zu lassen, verzichten und mit destilliertem Wasser verdünnen, da mitunter der Speichel unter Einwirkung der Essigsäure gerinnt und Klumpen bildet, die das Zählen unmöglich machen. Ein Tropfen des so verdünnten Speichels brachte ich in eine Blutzählkammer und zählte nach der gewöhnlichen Leukocytenmethode aus. Nur muss man die erhaltenen Zahlen mit 50 multiplizieren statt mit 100 wie bei der gewöhnlichen Verdünnung. Bei manchen Gebilden, die man dabei unter dem Mikroskop findet, ist es oft nicht leicht zu entscheiden, ob es sich um kleine Protoplasmafetzen, zusammengeballte Bakterienleiber oder regelrechte Speichelkörperchen handelt. Ich pflegte alle Gebilde, die noch einen deutlichen Kern erkennen lassen, mitzuzählen. Natürlich nicht die grossen abgestossenen Epithelzellen der Mundschleimhaut, die schon durch ihre vielfache Grösse eine Verwechselung ausschliessen. Die meisten Zählungen machte ich bei mir selbst, einige an mitarbeitenden Studenten und Studentinnen.

b) Ergebnisse:

Versuchsperson a, 23 Jahre alt, männlich.

Zahlen morgens 8—10 Uhr: 950, 1500, 1100, 850, 800, 2500, 1050, 1600, 1100, 900, 2400.

Zahlen nachmittags 4—6 Uhr: 3300, 2700, 3100, 2000, 3100, 1600, 3100, 2000, 1300, 4800, 1000.

Versuchsperson b, 21 Jahre alt, männlich.

Vormittags 10 Uhr: 1800.
Nachmittags 5 Uhr: 2700.

Versuchsperson c, 23 Jahre alt, männlich.

Vormittags 11 Uhr: 1000.
Nachmittags 5 Uhr: 3000.

Versuchsperson d, 25 Jahre alt, weiblich.
Vormittags 9 Uhr: 350.
Nachmittags 5 Uhr: 1700.
Versuchsperson e, 22 Jahre alt, weiblich.
Vormittags 11 Uhr: 2300, 2900, 2650, 3550, 3150.

Aus diesen Zahlen lässt sich entnehmen, dass die Menge der Speichelkörperchen schon unter normalen Verhältnissen grossen Schwankungen unterworfen ist, von 350 bis 4800 im Kubikmillimeter. Sie hängt ferner davon ab, ob man den Speichel nur den vorderen Mundpartien entnimmt oder, wie man das beim Räuspern tut, vom Rachen her holt. In einem solchen Falle erhielt ich bei mir einmal 5100 Speichelkörperchen, während ich vorne im Munde nur 550 hatte. Ob man daraus Schlüsse auf ihre Herkunft ziehen kann, werde ich weiter unten auseinandersetzen. Als Durchschnittszahl von 33 Zählungen unter normalen Bedingungen erhielt ich 2000 Speichelkörperchen im Kubikmillimeter. Bei mir selbst fand ich bei 22 Zählungen morgens zwischen 8 und 10 Uhr einen Durchschnitt von 1350, nachmittags zwischen 4 und 6 Uhr 2550. Die Zahl der Speichelkörperchen scheint also im Laufe des Tages zuzunehmen, vielleicht unter Einfluss des Essens und Sprechens. Weitere Schlüsse liessen sich aus obigen Zahlen nicht ziehen. Auf einige Zählungen unter abnormen Verhältnissen werde ich an einer anderen Stelle der Arbeit eingehen.

Wir wenden uns nunmehr zu der

Morphologie der Speichelkörperchen.

1. Ihre Grösse.

Schon Gött beschreibt grössere und kleinere Formen, zwischen denen es Übergänge gibt, was Weidenreich im wesentlichen bestätigt. Auch ich konnte schon in der Zählkammer Grössenunterschiede feststellen. Ihr Verhältnis zahlenmässig zu bestimmen, ist wegen der zahlreichen Übergänge nicht genau möglich. Im grossen und ganzen wird sich die Zahl der grossen zu der der kleinen etwa wie 1 zu 4 verhalten. Bei der schon oben erwähnten Zählung jedoch, bei der ich den Speichel aus dem Rachen heraus räusperte, fand ich unter 5100 Speichelkörperchen 2000, die man sicher als grosse ansprechen konnte. Genauere morphologische Aufschlüsse geben

2. Färbungen.

a) Färbung frischen Speichels mit Methylenblau.

Bringt man zu einem Tropfen frischen Speichels einen kleinen Tropfen wässeriger 1—2% Methylenblaulösung — ähnliche Bilder

erhält man mit Methylviolett — so sieht man, abgesehen von den stets störenden Epithelien und Bakterien,

1. kleine Zellen von wechselnder Grösse mit vielgestaltigen Kernen und meist wenig Protoplasma, die grossenteils einen degenerierten, stark ramponierten Eindruck machen,

2. grössere kreisrunde Zellen mit viel Protoplasma. Sie besitzen meist einen runden, öfters zentral als exzentrisch gelagerten Kern, oft haben sie auch 2—3 kreisrunde Kerne. Die Kerne dieser grossen Speichelkörperchen färben sich nun, wie Gött ganz richtig bemerkte, zunächst nicht oder ganz schwach mit Methylenblau. Nach 10 bis 20 Minuten nehmen auch sie die Farben mit derselben Stärke an wie die übrigen, was Gött völlig übersehen hat. Ebenso färben sie sich sofort, wenn man einen Tropfen schwacher Essigsäure zusetzt. Also sind die grossen Zellen nicht die geschwächtesten Formen, sondern die noch lebenden, die allmählich in der Kälte oder schneller durch Essigsäure absterben und dann ebenso wie die kleinen Farbe annehmen.

b) Färbung mit May-Grünwald im Ausstrich (cf. Fig. 4, 5, 6).

Um festzustellen, welche der oben genannten Formen Lymphocyten und welche Leukocyten sind, färbte ich zunächst einen lufttrocknen unfixierten Speichelausstrich nach der gewöhnlichen klinischen Blutfärbemethode mit May-Grünwald. Dabei nimmt das Protoplasma der grossen Speichelkörperchen eine neutrophile Körnelung an, ebenso das der Übergangsformen Weidenreichs. Die Kerne färben sich bei allen Zellen mehr oder weniger tiefblau. Eine typische Radspeichenstruktur konnte ich nirgends entdecken. Da die kleinen meist kein Protoplasma besitzen oder nur einen schwachen Saum resp. einige Fetzen, lässt es sich schwer entscheiden, ob wir es bei ihnen mit regelrechten Lymphocyten oder ausgestossenen Kernen von Leukocyten zu tun haben. Bei einigen Zellen ist überhaupt ein Unterschied zwischen Kern und Plasma nicht mehr zu erkennen, man sieht nur noch eine diffus gefärbte violette, meist unregelmässige Scheibe (ähnlich wie Fig. 4).

3. Oxydasereaktion.

Zu einer sicheren Entscheidung der Natur der Speichelkörperchen schien uns nun eine neuere Methode noch sehr geeignet zu sein, die Oxydasereaktion. Bekanntlich ermöglicht sie es, in sehr sinnfälliger Weise die Zellen des myeloischen Systems von den Lymphocyten zu unterscheiden. Die Reaktion beruht nach Schultze (8), ihrem Entdecker, darauf, dass die Granula im Protoplama sämtlicher Leukocyten

Fermente enthalten, die die bei Sauerstoffzutritt stattfindende Synthese von Indophenolblau aus α-Naphthol und Dimethylparaphenylendiamin beschleunigen. Ich benutzte dazu die vom Autor selbst angegebene Modifikation b) (9). Gleiche Teile einer 1 % Lösung von Dimethylparaphenylendiaminchlorhydrat und einer 2 % Lösung von Natrium-Betanaphthol (Mikrocidin-Merck) werden gemischt. Es entsteht ein grauweisser Niederschlag. In die abfiltrierte klare, frisch leicht gelblich gefärbte Flüssigkeit brachte ich einen Speichelausstrich, den ich vorher lufttrocken eine halbe Stunde in absolutem Alkohol fixiert hatte. Schon nach einigen Minuten färben sich die Speichelkörperchen blaugrün. Die Farbe geht in Brunnenwasser in ein tiefes Schwarzblau über. Dann färbte ich die Kerne mit Alaunkarmin 10—20 Minuten nach. Es empfiehlt sich, die Lösung immer möglichst frisch zu benutzen. Benutzt man alte Lösungen oder lässt die Präparate zu lange in der Mischung, so nehmen die Kerne sämtlicher Zellen, auch der Epithelzellen, die Farbe an, was natürlich mit der O. R. nichts zu tun hat, die sich nur im Protoplasma von Leukocyten abspielt.

Anwendung:

Es zeigt sich, dass alle grösseren Speichelkörperchen, deren Protoplasma erhalten ist, die O. R. geben. Also auch die mononukleären, die Pseudolymphocyten, die Übergangsformen, oder wie man sie nennen will. In Fig. 1—3 ist ein solcher «Myelocyt» abgebildet. Man sieht in allen tiefschwarze Granula regelmässig im Protoplasma verteilt, manchmal etwas mehr nach der Peripherie zu verlagert. Da die kleinen Zellen meist kein Protoplasma besitzen, geben sie auch keine O. R. Manche von ihnen haben noch einen schmalen Saum, der mitunter frei von schwarzen Granula zu sein scheint.

Ich möchte im Anschluss an die Verwendung der O. R. zur Klassifizierung der Speichelkörperchen gleich einem Einwande begegnen, den man mir aus der von Schultze (10) und Spanjer Herford (11) berichteten Tatsache machen könnte, dass schon die serösen Zellen der Speicheldrüsen Granula enthalten, die die O. R. geben. Da diese Fermente sezerniert werden — das ist von anderer Seite abgelehnt worden — könnten die Speichelkörperchen auf diesem Wege ihre Oxydasen erhalten. Dann müssten sie sich aber doch allen festen Bestandteilen des Speichels mitteilen, vor allem auch den zahlreichen abgestossenen Epithelzellen, die nie eine Spur von O. R. erkennen lassen. Ausserdem werde ich in einer aus anderen Gründen angestellten Versuchsreihe zeigen, dass in mit Speichel versetztem Blute ebenfalls

nur die Leukocyten die O. R. geben, während Lymphocyten und Erythrocyten von schwarzen Granula völlig frei sind.

Hier ist auch vielleicht der Ort, einmal ganz kurz auf die physiologische Bedeutung der Speichelkörperchen einzugehen. Dass in der keineswegs aseptischen Mundhöhle Wunden per primam heilen, ist eine längst allen Chirurgen und Zahnärzten angenehm bekannte Tatsache. Über die antiseptische Wirkung des Speichels ist schon viel gearbeitet worden. Eine gute Literatur-Übersicht findet man bei Clairmont (12), der auf Grund eigener Untersuchungen zu dem Resultate kommt, dass von einer bakteriziden Wirkung des reinen filtrierten Speichels (ohne Formbestandteile!) im allgemeinen nicht gesprochen werden könne.

Hugenschmidt (13) dagegen macht die im Speichel vorkommenden Leukocyten, also unsere Speichelkörperchen, dafür verantwortlich und es wäre immerhin möglich, dass dabei gerade die oxydierenden Granula eine gewisse Rolle spielen, wie ja viele oxydierende Stoffe eine antibakterielle Wirkung entfalten. Doch darüber könnten nur weitere experimentelle Studien Aufklärung verschaffen.

Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen.

Damit komme ich, was die Klassifizierung der Sp. K. betrifft, zu folgendem Ergebnis:

1. Alle grösseren Sp. K. sind Leukocyten, sowohl ihrem Verhalten bei Färbung mit May-Grünwald als auch besonders wegen ihrer die O. R. gebenden Granula. Sie sind die wenigst geschädigten Zellen, da sie sich teilweise im frischen Speichel anfangs nicht mit Methylenblau färben, sondern erst nach längerem Stehen und nach Zusatz abtötender Reagentien. Die hinteren Rachenteile enthalten mehr von den grossen Formen als die vorderen.

2. Von den kleinen Sp. K. muss man einen Teil ebenfalls als Leukocyten ansehen, da sie die Oxydasereaktion geben. Wie sie entstehen, werde ich im nächsten Abschnitte auseinandersetzen. Ein anderer kleinerer Teil kann zu den Lymphocyten gerechnet werden, da er die Oxydasereaktion nicht gibt. Da aber eine Lymphocytenkernstruktur sich nirgends klar erkennen liess, wofür wir später noch die Erklärung geben werden (s. S. 18) ist es bei einem Teil der kleinen, die kein Protoplasma besitzen, unmöglich, zu entscheiden, ob es sich um echte Lymphocyten oder ausgestossene Leukocytenkerne handelt.

Nach diesen Feststellungen müssen wir also in den grossen und den meisten kleinen Sp. K. echte Leukocyten erblicken. Es fragt sich nun, von welchen Zellen sie sich ableiten. Es gab zwei Möglichkeiten:

1. Entweder sie entstehen wirklich aus den Lymphocyten des Blutes (Umwandlung im Speichel oder im Bereiche der Schleimhaut selbst), dann wären die mononukleären die Übergangsformen oder:

2. sie entstehen aus den echten Leukocyten des Blutes unter dem Einfluss der Speichelflüssigkeit.

Gegen die erstere Annahme sprach schon ausserordentlich der oben erbrachte Nachweis, dass gerade die kleineren Formen und die mononukleären schon abgestorben sind, die grossen polynukleären dagegen noch vitale Reaktionen geben. Trotzdem muss, um die zweite Annahme machen zu können, erst der Nachweis erbracht werden, dass echte Leukocyten tatsächlich durch die Speichelflüssigkeit solche Veränderungen erleiden, dass sie morphologisch den Sp. K. ähnlich oder identisch werden. Dass dies im wesentlichen

Quellungserscheinungen

sein werden, ergibt sich schon aus den physikalischen Verhältnissen. Beträgt doch der Salzgehalt des Speichels nach Cohnheim (14) 0,2—0,6 %, sein Δ = minus 0,193 Grad bis minus 0,396 Grad, während die gleichen Zahlen für das Blutserum nach Müller-Seyffert (15) 0,7 % resp. minus 0,56 Grad betragen. Lassen sich nun die morphologischen Verschiedenheiten der Sp. K. von ihren im Blute verbliebenen Genossen, den weissen Blutzellen, lediglich durch Quellung im hypisotonischen Medium erklären?

Kämmerer und Meyer (7) hatten kurz angegeben, dass sich die von Weidenreich (4) abgebildeten Zellen des Speichels, die mononukleären als Pseudolymphocyten erwiesen, d. h. sich durch Degeneration aus polymorphkernigen Leukocyten erklären lassen und sich solche Formen wirklich durch Zusammenbringen von Leukocyten mit Speichel erzielen lassen. Auch Clara Hagen (5) hat schon bei Leukocyten, die sie in Speichel brachte, Molekularbewegung und Vergrösserung der Kerne beobachten können. Sie erwähnt ausdrücklich die Ähnlichkeit gequollener Leukocyten mit Speichelkörperchen. Geht die Einwirkung des hypisotonischen Mediums noch weiter, so erfolgt eine teilweise Ausstossung des Protoplasmas.

Anders Weidenreich. Wenn er auch zugibt, dass ein Teil der Sp. K., die mit den bläschenförmigen Mehrfachkernen (Gruppe e, S. 7) durchaus gequollenen Leukocyten gleichen, lehnt er das für andere, die

mononukleären kompaktkernigen Formen (besonders Gruppe a—c) strikte ab. Mit aller Schärfe wendet er sich gegen Kämmerer und Meyer und kommt auch auf Seite 805 seines oben zitierten Werkes (1) in dem Kapitel über «Degeneration und Involution der granulierten Leukocyten» noch einmal darauf zu sprechen. Drei Punkte macht er gegen K. u. M. geltend.

1. Müssten sie, ehe sie die mononukleären aus polymorphkernigen Leukocyten entstehen lassen, erklären, woher denn diese polymorphzelligen Leukocyten stammen, da ja doch nur Lymphocyten aus den Tonsillen in die Mundhöhle übertreten.

2. Seien diese mononukleären Speichelkörperchen gar keine Pseudolymphocyten, d. h. durch Degeneration entstandene polymorphkernige Leukocyten, da ihre Kerne weder Kugeln, noch pyknotisch, noch strukturlos sind, sondern sie «lassen — soweit dies an solchen Ausstrichpräparaten überhaupt möglich ist — ein deutliches Chromatingerüst erkennen, z. T. sogar noch mit Andeutung der Radkernstruktur der Lymphocyten. Zudem ist nichts zu sehen, was als ein Zusammenlaufen gedeutet werden könnte».

3. Hält er ihnen die Angabe Götts (2) entgegen, wonach im Speichel, den man schnell dem Munde nach gründlicher Reinigung entnimmt, die kleinen Formen überwiegen.

Um zu dieser letzten Frage zunächst Stellung zu nehmen, wiederholte ich den Versuch Götts.

Die Veränderung der Speichel-Körperchen nach Reinigung des Mundes.

a) vor dem Versuche:

Zahl: 3400, 4500, 3500, 3100, darunter etwa $^1/_5$ bis $^1/_6$ grosse.

Ausstrich: gefärbt nach May-Grünwald bietet das gewöhnliche auf Seite 10 beschriebene Bild.

b) Gründliche Reinigung des Mundes mit Pebeko, Zahnbürste und heissem Wasser; darnach

Zählung: 2000, 1800, 2100, 1900, darunter etwa $^1/_4$ bis $^1/_6$ grosse.

Ausstrich: gefärbt nach May-Grünwald lässt keine Veränderungen an den Speichelkörperchen erkennen. Man sieht eine Menge mehr- und einkerniger Leukocyten.

Ergebnis:

Aus der Wiederholung des Göttschen Versuches, auf den Weidenreich einigen Wert zu legen scheint, ergab sich nur, dass, was eigent-

lich selbstverständlich ist, die Zahl der Speichelkörperchen nach Reinigung des Mundes abnimmt, während sie ihr Aussehen nicht ändern. Ein Verschwinden der grossen, wie Gött, konnte ich nicht bemerken. Ich weiss ja nicht, was der Autor unter gründlicher Reinigung des Mundes versteht. Vielleicht hat er mit seiner Zahnbürste so energisch gearbeitet, dass alle grossen sich in Trümmer auflösten, die dann als kleine imponierten. Daraus einen Beweis für die Entwicklung der grossen Speichelkörperchen aus den kleinen herzuleiten, halte ich für recht gewagt.

Wichtiger erscheint mir der Einwand Weidenreichs, dass gequollene Leukocyten anders aussehen als seine mononukleären Speichelkörperchen, weswegen ich in einer Reihe von Versuchen Leukocyten des Blutes in filtrierte Speichelflüssigkeit brachte, im Thermostaten verschieden lange Zeit stehen liess und dann an Ausstrichpräparaten untersuchte. Dabei kam es mir aber nur darauf au, nachzuweisen, ob sich auf diese Weise alle morphologischen Abweichungen der Speichelkörperchen von gewöhnlichen Blutleukocyten erklären lassen. Auf alle sonstigen Quellungserscheinungen von Leukocyten, worüber ebenfalls eine ausgedehnte Literatur existiert, will ich hier nicht näher eingehen. Die Versuche stellte ich folgendermassen an:

Methode der Leukocytenquellung:

Menschenblut, das mir die hiesige Hautklinik (Dir. Professor Dr. Herxheimer) aus ihrem «Überfluss» an Wassermannschen Untersuchungen in liebenswürdigster Weise zur Verfügung stellte, wurde durch Schlagen sofort defibriniert, dann wurde es eine halbe Stunde scharf zentrifugiert, wobei sich die Leukocyten als weisse Decke an der Trennungsschicht zwischen Serum und roten Blutkörperchen niederliessen. Von dort wurden sie mittels einer Pipette entnommen, wobei es sich allerdings nie vermeiden liess, dass auch rote Blutkörperchen mitkamen, die aber im Präparate nicht stören, sondern einen Gradmesser für das jeweilige Quellungsstadium bilden, da sie anfangs ebenfalls etwas an Volumen zunehmen und sich schliesslich ganz auflösen. Diese Leukocyten wurden in menschlichen Speichel gesetzt, der ebenfalls durch scharfes Zentrifugieren seiner festen Bestandteile völlig entledigt wurde. Die mikroskopische Untersuchung der klaren, leicht opaleszierenden Flüssigkeit ergab die völlige Abwesenheit geformter Bestandteile, sodass seine normaliter vorhandenen Speichelkörperchen und sonstigen Zellen nicht störend in Betracht kommen. Die so hergestellte Leukocytenemulsion wurde in einer feuchten Kammer

bei 37° C sich selbst überlassen und nach verschieden langer Zeit auf Objektträgern ausgestrichen. Ein Ausstrich wurde mit May-Grünwald gefärbt, ein anderer in Alkohol fixiert und sodann der O. R. unterzogen.

Die Quellungsversuche:

Nr. 1. Kontrollpräparat. Ausstrich vor der Quellung:

Alle Leukocyten geben die Oxydasereaktion. Normales Blutbild. 59 % Lymphocyten, 40 % Leukocyten, 1 % Eosinophile (das Überwiegen der Lymphocyten lässt sich vielleicht durch Verschiebungen beim Zentrifugieren erklären).

Nr. 2. Ausstrich nach halbstündigem Verweilen in Speichelflüssigkeit.

Lymphocyten: wenig verändert, Kern lässt keine deutliche Radspeichenstruktur mehr erkennen. Bei einigen geringe Zunahme des Protoplasmas (Quellung).

Leukocyten: Kerne der meisten nierenförmig, gelappt. Bei einigen in der Mitte nur noch ein Kern. Protoplasma: neutrophil gekörnt, vereinzeltes Auftreten von Vakuolen und Bakterien.

Alle Leukocyten geben die Oxydasereaktion: schwarze Pünktchen im Protoplasma. Um den Kern mitunter eine schwarze Kappe. Lymphocyten geben sie nicht.

Nr. 3. Ausstrich nach einer Stunde.

Lymphocyten: homogene blaue Kugeln, vereinzelte Quellung des Protoplasmas.

Leukocyten: Kern bei den meisten ganz rund, Protoplasma stark neutrophil gekörnt, Vakuolen, Bakterien. O. R. wie bei 2.

Nr. 4. Ausstrich nach $1^1/_2$ Stunden.

Lymphocyten wie bei 3.

Leukocyten: bei manchen sehr starke Quellung, Vergrösserung des Volumens um das Zwei- bis Dreifache. Auftreten grosser Vakuolen, welche die sich abrundenden Kerne oft an die Peripherie drängen. Manche erscheinen ganz klein, mit stark neutrophil gekörntem Protoplasma und zentral gelegenem, blauem Kern. O. R. wie bei 3.

Nr. 5. Ausstrich nach 2 Stunden.

Lymphocyten wie bei 3.

Leukocyten fast alle ganz klein, rund, ein Kern liegt in der Mitte. Bei einigen Leukocyten scheint sich der Kern mit dem Protoplasma homogenisiert zu haben. O. R. bei allen Leukocyten, auch den degenerierten vorhanden. Lymphocyten geben sie nicht.

Nr. 6. Ausstrich nach 3 Stunden.

Lymphocyten: unveränderte blaue Kugeln.

Leukocyten entweder kleine einkernige, mit stark neutrophil gekörntem Protoplasma oder homogene Granulahaufen ohne Kern. Bei manchen Auflösung des Kernes in eine Menge blauer Kugeln. O. R. wie bei 5.

Nr. 7. Ausstrich nach 4 Stunden.

Lymphocyten: noch stärker geschrumpft.

Leukocyten: ebenfalls stark geschrumpft, Kerne teilweise vom Protoplasma nicht mehr zu unterscheiden. O. R. tritt noch ein.

Nr. 8. Ausstrich nach 7 Stunden.

Lymphocyten: oft unregelmässig geformte blaue Kugeln.

Leukocyten: stark geschrumpft, grosse Protoplasmaklumpen bezeichnen oft noch die Stelle, wo sie sassen. Kerne vielfach nicht mehr unterscheidbar, viele Bakterien.

Nr. 9. Ausstrich nach 10 Stunden.

Lymphocyten: immer noch als blaue Kugeln zu erkennen.

Leukocyten fast alle verschwunden, einige homogen granulierte Protoplasmamassen. Reichliches Bakterienwachstum. O. R. lässt durch schwarze Niederschläge noch die Stellen erkennen, an denen Leukocyten sassen. Lymphocyten als kräftig gefärbte rote Punkte erkennbar, bei Nachfärben des Ausstriches mit Alaunkarmin. Sie geben auch jetzt noch keine O. R.

Nr. 10. Ausstrich nach 24 Stunden.

Nur noch violett gefärbte Lymphocyten, Bakterienhaufen. O. R. nachgefärbt mit Alaunkarmin: Lymphocyten als rote Klexe undeutlich zu erkennen. An einigen Stellen des Ausstrichs blauschwarze Granula. Schwer zu entscheiden, ob sie von Bakterienhaufen oder Leukocytenresten herrühren.

Da für unsere Frage besonders die Veränderungen in den drei ersten Stunden in Betracht kommen, teile ich noch eine Versuchsreihe mit, die diese ersten Veränderungen in etwas kürzeren Abständen beobachtet hat. O. R. wurde diesmal nicht mehr angestellt.

Nr. 1. Kontrollpräparat.

Normale Blutzellen.

Nr. 2. Nach 30 Minuten.

Lymphocyten: etwas vergrössert, Protoplasma stellenweise leicht gequollen, vereinzelte Vakuolen.

Leukocyten: alle vergrössert, Kerne teilweise unverändert, teils in 2 bis 3 unzusammenhängende Kugeln aufgelöst. Protoplasma stark neutrophil gekörnt, vereinzelte Vakuolen.

Nr. 3. Nach 45 Minuten.

Lymphocyten: entweder grosse Zellen mit violett gefärbtem, bläschenförmigem Kern und relativ breitem, hellblauem Protoplasmasaum oder kleine pyknotische blaue Kugeln.

Leukocyten: teils grosse, gequollene Zellen mit zahlreichen Vakuolen und 1—2 runden oder einem hufeisenförmigen Kern. Teils wesentlich kleinere mit stark gekörntem, kräftig neutrophil gefärbtem Protoplasma, wenig Vakuolen und meist einem runden oder nierenförmigen Kern. Dieser ist meist nicht gleichmässig gefärbt, sondern lässt helle und dunkle Partien erkennen. Zwischen den genannten Formen zahlreiche Übergänge.

Nr. 4. Nach 60 Minuten.

Lymphocyten: meist strukturlose blaue Kugeln.

Leukocyten: ein Teil sehr stark gequollen. Man sieht in der Mitte eine mächtige Vakuole, die den meist wurstförmigen Kern ganz zur Seite drängt. Andere wieder mit mehreren kleinen Vakuolen. Daneben runde, bedeutend kleinere Leukocyten mit 1—3 runden Kernen. Besonders unter den eosinophilen findet man schöne einkernige; bei ganz wenigen Zellen ist Kern und Protoplasma nicht scharf voneinander zu trennen. Auftreten von Bakterien.

Nr. 5. Nach 90 Minuten.

Lymphocyten: Einige gequollene mit erkennbarem Protoplasmasaum, sonst wie bei 4.

Leukocyten: Wenige gequollen wie bei 4, die meisten klein, mit 1—2 runden Zellen, sehr schöne einkernige. (Abbildung 7—10.)

Nr. 6. Nach 120 Minuten.

Lymphocyten: wie Nr. 5.

Leukocyten: die meisten klein, mit einem runden oder nierenförmigen Kern. Bei manchen Kern und Protoplasma nicht zu unterscheiden.

Nr. 7. Nach 150 Minuten.

Lymphocyten: blaue Kugeln.

Leukocyten: fast alle stark geschrumpft und einkernig.

Ergebnisse aus den Quellungsversuchen:

Wenn wir uns aus obigen Versuchen, die ja nur Momentaufnahmen der zu erörternden Veränderungen sind, ein anschauliches, gewissermassen kinematograpisches Bild der Quellungserscheinungen machen wollen, müssen wir folgende 2 Punkte berücksichtigen. 1. Sehen wir auf einem Präparate immer mehrere Stadien nebeneinander, da die Geschwindigkeit der Veränderungen bei den einzelnen Zellen offenbar recht verschieden ist. Mag das nun in einer physiologischen Abweichung vom Normaltypus z. B. ihrem Alter begründet sein oder Fehlerquellen des Versuches, dass das hypisotonische Medium nicht gleichmässig bei allen Zellen wirken kann. 2. Scheint auch die Art der Wirkung, vielleicht aus ähnlichen Gründen wieder, wie ich sie für die verschiedene Geschwindigkeit verantwortlich machte, nicht bei allen Zellen einheitlich zu sein. Ich habe für die obigen Beschreibungen immer diejenigen Zellen gewählt, die mir durch ihre Menge das Bild beherrschend, für das betr. Stadium charakteristisch erschienen. Aber besonders in den mittleren Zeiten (nach 1—2 Stunden) findet man bei genauer Durchsicht in jedem Ausstrich fast alle Stadien nebeneinander, vielleicht mit Ausnahme der normalen und allerletzten. Trotzdem bin ich der Ansicht, dass man sich, besonders bei häufiger Durchsicht verschiedener Untersuchungsgruppen, ganz gut eine Vorstellung von dem Vorgange der Veränderungen machen kann, die ich im folgenden wiedergebe.

Die Lymphocyten lassen eigentlich nur zwei Vorgänge erkennen. Erst quellen sie nicht sehr schnell, oft ziemlich stark auf, im Protoplasma bilden sich einige Vakuolen, der Kern wird strukturlos, verfliesst manchmal mit dem Protoplasma und dann werden sie zu pyknotischen blauen Kugeln, die wie ein zusammengezogener Igel den Unbilden des Speichels unverändert trotzen, lange noch, nachdem ihre Kollegen, die Leukocyten das Feld längst geräumt haben. Die O. R. geben sie nie, was uns ein Recht gibt, auch im Speichel des Mundes dieselbe als eindeutiges Kriterium für Leukocyten zu gebrauchen.

Dafür ist das Bild, das diese Leukocyten von Quellungserscheinungen bieten, weit mannigfaltiger. Zunächst wird der polymorphe

Kern mehr vereinheitlicht, dann löst er sich in 2—3 unzusammenhängende Kugeln auf, von diesen wird mitunter eine oft mit einem Fetzchen Protoplasma bekleidet, ausgestossen. Auf einigen Präparaten glaubte ich diesen Vorgang gerade getroffen zu haben, doch lässt sich der Einwand, es handele sich dabei um ein Kunstprodukt bei dem Ausstreichen, nicht gut widerlegen. Dann fliessen diese Kugeln, bei einigen auch ohne sich getrennt zu haben, wieder zusammen und wir erhalten die schönsten Myelocyten (Abb. 10). Manche Kerne quellen auch stark und werden dann ganz homogen und hellblau. Unterdessen hat das Protoplosma aber auch stark an Volumen zugenommen. Es quillt und quillt bis es platzt. Dabei fliegt vielleicht einer von den inzwischen abgerundeten Kernen mit hinaus, und um die übrig gebliebenen schliesst sich der Protoplasmarest mit sich stark neutrophil färbenden Granulationen zusammen. In dieser Form scheinen die Zellen sich ziemlich lange ganz wohl zu fühlen. Ganz selten fand ich auch Formen, bei denen sich der Kern in eine grosse Menge blauer Kugeln von verschiedener Grösse, man könnte fast sagen explosionsartig, verspritzt hatte, die dann ziemlich gleichmässig verteilt im Protoplasma liegen. Schliesslich aber halten alle Formen der Einwirkung des Speichels nicht mehr Stand, ob die in dem günstigen Nährboden schon nach 1—2 Stunden üppig zu wuchern beginnenden Bakterien dabei auch eine Rolle spielen, liesse sich vielleicht experimentell entscheiden. Die Kerne verschwimmen mit dem Protoplasma und nach etwa 10 Stunden bezeichnen nur noch nach Anstellung der Oxydasereaktion schwarzblaue Granula, wie ein Marterl, die Stelle, wo ein Leukocyt zugrunde ging.

Lassen sich nun die von Weidenreich (1) abgebildeten Speichelkörperchen alle mit gequollenen Leukocyten identifizieren, d. h. läuft die Entwicklungsreihe der Speichelkörperchen, die Weidenreich abbildet, nicht von a—e, sondern von e—a? Alle Tatsachen, die ich gefunden habe, sprechen unzweideutig für die Annahme, dass wir es bei den abgebildeten Formen nur mit gequollenen bezw. Bruchstücken von Leukocyten zu tun haben. Für die Formen d und e gibt ja Weidenreich selbst zu, dass man sie als gequollene Leukocyten erklären kann, dass das auch für die Formen a—c stimmt, zeigen, glaube ich, meine Abbildungen aus den obigen Versuchsreihen zur Genüge. Dass Form a und b Weidenreichs noch einen Radspeichenkern besitzen soll — «soweit sich das an solchen Ausstrichpräparaten erkennen lässt», konnte ich nicht bestätigen. Vor allem können wir aber auch an der Abbildung, die W. von der Radspeichenstruktur im Speichelkörperchen gibt

(Fig. 3a—c seiner Tafel A), um seine Behauptung zu beweisen, diese Struktur nicht erkennen. Da müsste sie klarer und deutlicher hervortreten, um irgend etwas zu beweisen. Unsere Versuche zeigen aber auch, dass die Lymphocyten im Speichel ihre Kernstruktur rasch verlieren und keine myelocytenähnlichen Formen bilden.

Schlussfolgerungen.

Also diese Quellungsversuche, die O. R., die Tatsache, dass sich die grossen Zellen im Speichel erstens ihrem Verhalten Methylenblau gegenüber, zweitens durch ihr häufigeres Vorkommen in den hinteren Rachenpartien als die jüngst ausgewanderten erweisen, ferner der Irrtum Götts, dass nach gründlicher Reinigung des Mundes nur kleine Formen vorkommen, endlich der Versuch dieses Autors, dass die grossen Formen allmählich im Brutschrank verschwinden, entsprechend meiner Versuchsreihe mit gequollenen Leukocyten, alles spricht dafür, dass polymorphkernige Leukocyten in den Speichel gelangen und dann erst die anderen Formen bilden. Denn die Annahme Götts und Weidenreichs, dass nur Lymphocyten aus der Tonsille auswandern, war ja für ersteren der Grund, die Frage nach ihrer Umwandlung in Leukocyten aufzustellen, für letzteren, sie zu bejahen und damit dem Dualismus einen Todestoss zu versetzen.

Wir müssen uns also jetzt etwas eingehender mit der Frage nach der Herkunft der Speichelkörperchen beschäftigen, resp. mit der, welche weisse Blutzellen man auf der Durchwanderung durch die Tonsillen trifft.

Die Herkunft der Speichelkörperchen.

a) Literatur.

Betrachten wir zunächst einmal bei den Autoren selbst, die eine Durchwanderung weisser Blutzellen durch Tonsillen und verwandte Organe beschrieben haben, ob denn die Tatsache, dass es sich dabei lediglich oder zum überwiegend grössten Teile um Lymphocyten handelt, so unumstösslich sicher ist.

In seiner ersten Abhandlung spricht Stöhr (3) von lympoiden Zellen, die später zu Speichelkörperchen werden.

In seiner zweiten (16) geht er genauer auf ihre Form ein und beschreibt, ohne der Frage, ob sie aus dem Blut- oder Lymphgefässsystem stammen, vorgreifen zu wollen, Zellen mit rundem, ovalem und gelapptem Kern, ferner auch mehrkernige.

In seiner dritten Abhandlung (17), die im wesentlichen eine Polemik gegen Retterers Ansicht von der ektodermalen Abkunft der Sekundärknötchen enthält, erwähnt er ausdrücklich, dass sie zu Speichelkörperchen werden, ohne sich näher über ihre Natur zu äussern.

In seiner vierten Abhandlung (18) beschäftigt sich Stöhr nur mit der Herkunft des adenoiden Gewebes der Zungenwurzel und der Tonsillen aus eingewanderten weissen Blutkörperchen, wobei er sich wieder gegen Retterer wendet. Über die uns hier allein interessierende Frage der Durchwanderung wird nichs wesentliches erwähnt.

In der neuesten Auflage seines histologischen Lehrbuches (19) dagegen scheint ihm der Lymphocytencharakter der durchwandernden Zellen zweifellos zu sein. Er schreibt auf Seite 244 bei der Besprechung der Tonsilla palatina «hier wandern so zahlreiche Lymphocyten durch das Epithel in die Balghöhle, dass die Tonsillen als die ausgiebigste Quelle der Speichelkörperchen zu betrachten sind». Dasselbe gilt von der Pharynxtonsille. Auf Seite 241 bildet er sogar die starke Vergrösserung eines Schnittes durch die sogenannte Zungenbalgdrüse ab, auf dem ganz deutlich durchwandernde Lymphocyten zu sehen sind, die zu einer teilweisen Sprengung des Epithels geführt haben. Auch hier wird wieder erwähnt, dass sie die Speichelkörperchen geben.

Ribbert (20) sah neben Lymphocyten auch Leukocyten durchwandern, letztere können aber mitunter ganz fehlen. Wenn sie vorhanden sind, stammen sie aus den Kapillaren, einen Übergang von Lymphocyten in Leukocyten lehnt er ab.

Anders Gulland (21). Er stellt ein Schema auf, wonach sich bei der Teilung von Leukocyten Lymphocyten bilden, aus denen dann wieder sämtliche weissen Blutzellen hervorgehen können. Speziell von den Tonsillen behauptet er, dass Lymphocyten aus den Lymphfollikeln auswandern und sich dabei in Leukocyten verwandeln, sodass sie an der Oberfläche nicht mehr von den polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten des Blutes unterschieden werden könnten, eine Beobachtung, die, soviel ich sehen konnte, später nirgends bestätigt wurde.

Rüdinger (22) spricht in seiner Arbeit abwechselnd von lymphoiden Zellen und Leukocyten (wohl im allgemeinsten Sinne gebraucht). Auf seinen Abbildungen sieht man fast nur rundkernige Lymphocyten durchwandern, manche zeigen einen mehr länglichen oder gelappten Kern, ganz wenige besitzen auch mehrere Kerne. Er unterscheidet gewöhnliche Durchwanderung und solche mit Zerstörung des Epithels. Eine auf diese Weise losgelöste Epithelzelle bildet R. ebenfalls ab, um-

ringt von weissen Blutkörperchen, die auffallenderweise alle eine Ähnlichkeit mit polymorphkernigen Leukocyten haben.

Walz (23) meint, dass auch polymorphkernige neutrophile Leukocyten aus den Tonsillen in den Rachen gelangen, folgert das aber wohl lediglich aus der Beobachtung gefärbter Speichelkörperchen, die er also wie erwähnt, charakterisiert.

Schridde (24) sah aus hypertrophischen Tonsillen auch Plasmazellen auswandern, zusammen mit reichlichen Lymphocyten, an anderen Stellen sah er auch vereinzelte Leukocyten, die, wie er sagt, auch einen regelmässigen Befund im Epithel der Mundhöhle bilden.

Gött (2) und Weidenreich (4) sahen nur Lymphocyten durchwandern. Ersterer mit etwas veränderten Kernen, letzterer behält sich genauere Studien über diesen Punkt vor.

Eine wichtige Rolle spielt der Durchwanderungsvorgang in der laryngologischen Tonsillenliteratur. Ich kann mich hier auf den Streit über ihre Funktion — hie Abwehrdurchströmungstheorie, hie Infektionstheorie — nicht näher einlassen. Eine umfassende Übersicht findet sich bei Levinstein (25). Auch nicht auf die Rolle, die man dabei den auswandernden weissen Blutzellen zuschreiben könnte und auch zugeschrieben hat. Ich verfolge lediglich in ihrer Literatur Angaben darüber, was für Blutelemente auswandern, wobei es sich herausstellte, dass vielen Autoren eine scharfe Unterscheidung von Lymphocyten und Leukocyten nicht wesentlich zu sein scheint. Auch sie sprechen meist von Leukocyten im allgemeinsten Sinne. Allerdings zieht Görke (26) aus seiner Beobachtung, dass nur Lymphocyten das Epithel passieren, da sie seiner neuerdings oft widersprochenen Annahme nach keine amöboide Beweglichkeit besitzen, den bedeutsamen Schluss, dass es sich nicht um ein aktives Durchwandern, sondern um ein passives Herausspülen durch einen stets wirkenden Lymphstrom handeln könne, worauf er dann seine Durchströmungstheorie aufbaut.

Nur Levinstein (27) schenkt, soweit ich die sehr umfangreiche laryngologische Tonsillenliteratur durchlesen konnte, der Morphologie der durchwandernden Zellen eine grössere Aufmerksamkeit und kommt zu dem Schlusse, dass nur bei akuter Entzündung der Tonsillen auch polymorphkernige neutrophile Leukocyten durchwandern, die dann zusammen mit Schleim und abgestossenen Epithelien die bekannten eitrigen Pfröpfe bilden, während es sich bei normalen Verhältnissen nur um durchwandernde Lymphocyten handele.

Brieger (28) dagegen sah an hyperplastischen Tonsillen auch ohne Entzündung an manchen Stellen relativ reichlich Leukocyten durch-

wandern, die seiner Ansicht nach chemotaktisch aus den zahlreichen oft dicht unter dem Epithel der Tonsillen verlaufenden Blutgefässen angelockt seien und denen er phagocytäre Eigenschaften zuschreibt.

Schönemann (29) anderseits spricht wieder nur von Lymphocyten, fand dabei aber auch einige «anders geartete» Zellen.

Federici (30) Genua berichtet über den Mechanismus der Lymphocytenemigration durch das Epithel der Tonsillen und die Bedeutung dieses Vorganges. Er sieht in den Tonsillen eine Ausgangstür für Infektionserreger usw., da er im Experimente beobachten konnte, dass injizierte Karmin- sowie Bakterienaufschwemmungen nach kurzer Zeit in Leukocyten eingeschlossen aus den Tonsillen herausgeschafft wurden.

Wir sehen also, dass die Angaben über die Art der auswandernden Zellen bei den einzelnen Autoren recht verschieden sind. Manche sprechen nur von Lymphocyten, manche von gelegentlichen Befunden von Leukocyten, manche sahen auch regelmässig Leukocyten durchwandern.

Nun wäre es immerhin möglich, dass neben den Tonsillen noch andere Quellen für die Sp. K. in Betracht kämen. Gött (2) sagt zwar, dass trotz eifriger Durchsuchung der Mund- und Rachenhöhle kein Befund von Leukocytendurchwanderung durch ihr Epithel bekannt sei und ich konnte auch in der Literatur keine Angabe darüber finden. Wenn aber wirklich die Tonsillen als einzigster Ursprungsort der Sp. K zu betrachten sind, dann ständen wir allerdings, waren unsere oben mitgeteilten Untersuchungen über die Natur der Sp. K. richtig, vor einem Rätsel: im Speichel fänden sich nur Leukocyten, aus den Tonsillen wandern aber nur oder fast nur Lymphocyten durch. Den Ausweg, dass die Lymphocyten sich unter der Epithelschicht bei dieser Wanderung in Leukocyten umwandeln, lehnen wir auf Grund unserer eigenen histologischen Untersuchungen ab. Es gibt auch bisher keinerlei histologische Stützen dieser Ansicht. Daher blieb nur ein Schluss für uns übrig: die Sp. K. stammen gar nicht in der Hauptmasse aus den Tonsillen, vor allem leiten sie sich nicht von den durchwandernden Lymphocyten der Tonsillen ab.

Diese Frage zur Entscheidung zu bringen, gab es vor allem zwei Wege, den experimentellen und den histologischen.

Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Speichelkörperchen.

Die Überlegung, die uns zu dieser Untersuchung führte, war sehr einfach. Waren die Tonsillen die einzige oder Hauptquelle der Sp. K., so musste eine operative Entfernung der Tonsillen eine zum mindesten vorübergehende Abnahme der Sp. K. herbeiführen. Es müssten dann

also Menschen, denen die Tonsillen, wie das so häufig geschieht, entfernt wurden, keine Sp. K. mehr haben. Ich untersuchte daher den Speichel zweier Tonsillektomierten (mehr Pat. standen mir leider augenblicklich nicht zur Verfügung [1]).

Beobachtung 1.

(Ich verdanke sie dem Entgegenkommen der hiesigen Halsklinik, Prof. Dr. Spiess.)

22 jähr. Fräul. Aufgenommen zur Entfernung der Rachenmandel.

Vor der Operation Zahl der Sp. K. 2650, 3150, 2300, 2900, 3550. Im Durchschnitt 2900.

Am 16. Sept. 1911 wurde ihr eine Mandel entfernt. 4 Stunden nachher hatte sie 8500, 4050, 6600, also im Durchschnitt 6400 gegen 2900 Sp. K. vor der Operation. Noch 2 Tage später zählte ich in ihrem Speichel 5100, 4300, 4500, 5900 Sp. K. Durchschnitt 4900.

Da ihr aus klinischen Gründen bloss eine Mandel entfernt worden war, hatte die weitere Beobachtung für unsere spezielle Fragestellung keinen Zweck.

Beobachtung 2.

23jähr. Mann, Pat. des Marienkrankenhauses.

10. Okt. 1911 Tonsillektomie beiderseits wegen rezidivierender Polyarthritis. (Durch die Liebenswürdigkeit der Herren Dr. Alexander und Dr. Hergenhahn war es mir möglich, seinen Speichel einige Male zu untersuchen.)

14. Okt. 1911, vormittags 9 Uhr: Zahl der Sp. K. 2400, 1650, 1450, 2800, 1900, 2100. Durchschnitt 2050.

21. Okt. 1911, nachmittags 3 Uhr: Zahl der Sp. K. 2600, 3500, 3000, 2300. Durchschnitt 2800.

Ergebnis.

Aus diesen beiden Fällen ergibt sich, dass zunächst unmittelbar nach dem Eingriffe die Zahl der Sp. K. ansteigt, wohl infolge des operativen Reizes, ein Punkt, den ich noch einmal streifen werde. Diese Steigerung hielt bei dem ersten Falle 1—2 Tage an. Bei dem zweiten fand sich aber am 4. Tage eine durchaus normale Durchschnittszahl, ebenso am 10. Tage, da zu berücksichtigen ist, dass Nachmittags der Durchschnitt immer etwas höher liegt (vergl. Seite 9). Also hat die

[1]) Anmerkung bei der Korrektur: Über weitere Fälle, die das gleiche Ergebnis hatten, werde ich in einer demnächst erscheinenden Arbeit berichten.

Tonsillektomie nach Abklingen des Operationsreizes offenbar gar keinen Einfluss auf die Zahl der Sp. K. Diese müssen also noch andere Quellen besitzen. Woher stammen nun die Sp. K. bei dem Manne, der nachweislich gar keine Tonsillen mehr besitzt? Dies ist die Frage, die wir zu beantworten haben, und ferner die, wandern aus den Tonsillen neben Lymphocyten auch Leukocyten aus? Was letztere Frage betrifft, so geht zwar aus dem Gesagten schon sicher hervor, dass die Hauptmasse der Speichelkörperchen nicht aus den Tonsillen stammen kann. Trotzdem haben wir versucht, die Ergebnisse unserer Zählung nach Tonsillektomie durch histologische Untersuchungen zu ergänzen und uns bestrebt, einen histologischen Einblick zu erhalten, ob überhaupt und in welchem Mengenverhältnis Leukocyten in den Tonsillen durchtreten.

Tonsillenuntersuchungen.

Zu diesem Zwecke untersuchten wir eine Reihe von Schnitten durch Tonsillen, die ich beliebig dem Sektionsmaterial des hiesigen pathologischen Instituts entnahm. Gleichzeitig standen mir auch einige operativ entfernte Tonsillen zur Verfügung, die mir Herr San.-Rat Dr. Lachmann, Prof. Spiess und Herr Dr. Alexander in liebenswürdigster Weise überlassen haben. Nach Formolhärtung konnte ich in dem Epithel aller Gefrierschnitte Zellen nachweisen, die eine deutliche Oxydasereaktion geben.

Auf Schnitten, die ich nach Fixierung in Müller-Formol und Paraffineinbettung nach Giemsa färbte, konnte ich mich ebenfalls davon überzeugen, dass neben Lymphocyten auch vereinzelte polymorphkernige neutrophile Leukocyten im Epithel anzutreffen sind. Diese Befunde waren aber doch sehr spärlich und ausserdem lässt sich gegen sie der Einwand erheben, wenn man auch mitunter polymorphkernige Leukocyten in dem Epithel der Tonsillen antrifft, so seien das Entzündungserscheinungen, die sich ja dort sehr häufig abspielen und gerade hypertrophische Tonsillen zur Beurteilung der normalen Durchwanderung ziemlich unbrauchbar zu machen scheinen. Wie weit überhaupt Entzündungserscheinungen einen Einfluss auf die Sp. K. haben, wird einer späteren Untersuchung vorbehalten bleiben. Erwähnen möchte ich nur, dass es schon Weidenreich (4) aufgefallen ist, dass die ja als starke Raucher bekannten russischen Studenten in seinen Kursen immer besonders viele Sp. K. in ihrem Munde aufweisen konnten.

Nun haben wir aber schon erwähnt, dass auch Tonsillektomierte noch eine völlig normale Anzahl von Sp. K. besitzen. Ausserdem reichen die wenigen Leukocyten, die wir bis jetzt in dem Tonsillenepithel ge-

funden haben, wohl keinesfalls zur Deckung aller Sp. K. aus, von denen wir ja jetzt sicher wissen, dass alle die, deren Natur man bestimmen kann, Leukocyten sind. Also müssen wir andere Quellen und wahrscheinlich die Hauptquelle für unsere Sp. K. noch ausfindig machen. Es ist anzunehmen, dass auch aus anderen Teilen der Mund- und Rachenhöhle eine grosse Anzahl von Leukocyten in den Mund gelangt, die dann als Sp. K. in jedem normalen Speichel erscheinen. Untersuchungen in dieser Richtung sind am hiesigen Senckenbergschen pathologischen Institute im Gang und soll später über ihr Ergebnis berichtet werden. (Vergl. den Vortrag von Prof. Bernh. Fischer im Frankfurter Ärztlichen Verein am 18. März 1912, Münchn. mediz. Wochenschr. Nr. 18, 1912, Vereinsbeilage.)

Schlussfolgerungen.

1. Die Speichelkörperchen sind sowohl durch ihre Granulierung wie durch die Oxydasereaktion als echte polymorphkernige, neutrophile Leukocyten charakterisiert, die unter dem Einfluss der Speichelflüssigkeit quellen, mononukleär werden und so Myelocyten vortäuschen.

2. Das morphologische Bild der Speichelkörperchen lässt sich experimentell leicht erzeugen, wenn man Blutleukocyten in Speichelflüssigkeit bringt.

3. Unter denselben Verhältnissen geben Lymphocyten niemals ähnliche Bilder, insbesondere niemals die Oxydasereaktion; sie verlieren in der Speichelflüssigkeit den Radkern.

4. Die Lehre **Weidenreichs**, dass sich im Munde die Lymphocyten der Tonsillen in Speichelkörperchen bezw. Leukocyten umwandeln, ist durch unsere Befunde widerlegt.

5. Die Hauptmasse der Speichelkörperchen stammt nicht aus den Tonsillen, die Lehre **Stöhrs** ist daher fallen zu lassen.

Erklärung der Abbildungen.

Gezeichnet mit Leitz-Zeichen-Okular Zeiss-Objektiv, Homogen-Immers. 2 mm. Apert. 1,30.

Vergrösserung ca. 800fach.

Fig. 1—3. Speichelkörperchen im Ausstrich nach Anstellung der Oxydasereaktion, nachgefärbt mit Alaunkarmin. (Technik vergl. S. 11).

Fig. 4—6. Speichelkörperchen im Ausstrich gefärbt nach May-Grünwald. (Technik vergl. Seite 10).

Fig. 7—10. Gequollene Leukocyten nach 90 Minuten Aufenthalt in zentrifugiertem Speichel. Ausstrich gefärbt nach May-Grünwald. (Technik vergl. S. 15—17).

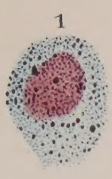
Literaturverzeichnis.

1. Weidenreich, F. Die Leukocyten und verwandte Zellformen. Ergebnisse der Anat. und Entwicklungsgeschichte 19. Bd., H. 2 (1911).
2. Gött. Die Speichelkörperchen. Intern. Monatsschrift für Anat. und Physiol. Bd. 23 (1906).
3. Stöhr. Zur Physiologie der Tonsillen. Biolog. Zentralbl. Bd. 2 (1882).
4. Weidenreich. Über Speichelkörperchen. Fol. hämat. Bd. 5.
5. Hagen, Clara. Die Molekularbewegung menschlicher Speichelkörperchen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. (1906) Bd. 115.
6. Ehrlich. Diskussionsbemerkung. Deutsche mediz. Wochenschrift 1898, Nr. 37. Vereinsbeilage.
7. Kämmerer u. Meyer. Über morphologische Veränderungen von Leukocyten ausserhalb des Tierkörpers. Fol. hämat. Bd. 7.
8. Schultze. Oxydasereaktion an Gewebsschnitten. Ziegl. Beitr. Bd. 45 (1909).
9. Schultze. Weitere Mitteilungen über Oxydasereaktion an Gewebsschnitten. Münchn. mediz. Wochenschr. 1910, Nr. 42.
10. Schultze. Über die Oxydasereaktion der Speichel- und Tränendrüsen. Verhandl. d. deutsch. path. Gesellsch. 1909, Bd. 13.
11. Spanjer Herford. Vergleichende Untersuchungen mit der Indophenolreaktion an Speichel- und Tränendrüsen der Säugetiere. Virch. Arch. 1911, Bd. 205, H. 2.
12. Clairmont. Über das Verhalten des Speichels gegenüber Bakterien. Wiener klin. Wochenschr. 1904, Nr. 47.
13. Hugenschmidt. Etude expérimentale des divers procédés de défence de la cavité buccale contre l'invasion des bactéries pathogènes. Annal. Pasteur 1896, S. 545.
14. Cohnheim. Physiologie der Verdauung. Nagels Handb. d. Physiol. 1907, Bd. 2.
15. Müller-Seyfert. Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik 1910.
16. Stöhr. Über Mandeln und Balgdrüsen. Virch. Archiv. Bd. 97 (1884).
17. Stöhr. Über die Mandeln und deren Entwicklung. Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte, Bd. 20 (1890).
18. Stöhr. Die Entwicklung des adeoniden Gewebes der Zungenbälge und der Mandeln des Menschen. Festschr. z. 50-jähr. Doktorjub. von Naegeli und Köllicker 1891 in Zürich.
19. Stöhr. Lehrbuch der Hystologie. 14. Auflage (1910).
20. Ribbert. Beiträge zur Entzündung. Virch. Arch. Bd. 150 (1897).
21. Gulland. On the granular leucocytes. Journal of Physiol. Vol. 19, pag. 385.

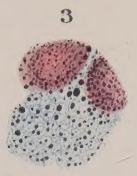
22. Rüdinger. Über Leukocytenwanderung in den Schleimhäuten des Darmkanals. Sitzungsber. der mathem.-physik. Klasse der Kgl. Bayr. Akad. der Wissenschaften Bd. 25 (1895).
23. Walz. Über die Durchlässigkeit der Schleimhäute, insbesondere der Magen-Darmwand für Leukocyten. Arbeit. aus dem Pathol. Institut Tübingen, Bd. 6 (1908) (Festschrift z. Baumgartens 60. Geburtstag).
24. Schridde. Über die Wanderungsfähigkeit der Plasmazellen. Verhandl. d. Deutsch. pathol. Gesellsch. 10. Tagg. 1906.
25. Levinstein. Kritisches zur Frage der Funktion der Mandeln. Arch. f. Laryngol. Bd. 23, H. 1 (1910).
26. Görke. Kritisches zur Physiologie der Tonsillen. Arch. f. Laryngol. Bd. 19 (1907).
27. Levinstein. Über Fossulae tonsillares noduli lymphatici und Tonsille. Arch. f. Laryngol. Bd. 22, H. 2.
28. Brieger. Beiträge zur Pathologie der Rachenmandel. Arch. f. Laryngol. Bd. 12.
29. Schönemann. Zur klinischen Pathologie der Rachenmandelhyperplasie. Zeitschr. f. Ohrenheilkunde, Bd. 52.
30. Federici (Genua). Verhandlungen der Sozietá Italiana di laringologia, di Otologia, et di Rinologia (zitiert nach Intern. Zentralbl. f. Ohrenheilkde., Bd. 3 (1905), pag. 126.

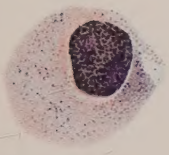
Lebenslauf.

Ich bin geboren am 15. September 1888 zu Frankfurt a. M. als Sohn des Sanitätsrats Dr. med. Leopold Laquer. Ich besuchte daselbst drei Jahre die Vorschule und neun Jahre das Humanistische Lessing-Gymnasium, das ich Ostern 1907 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um mich dem Studium der Medizin zu widmen. Die ersten fünf Semester studierte ich in Tübingen und bestand dort im Juli 1909 das Physikum. Im darauffolgenden Winter studierte ich in Freiburg und genügte gleichzeitig beim F.-A.-R. Nr. 76 meiner halbjährigen Dienstpflicht mit der Waffe. Dann studierte ich in München, Berlin und die beiden letzten Semester in Heidelberg. Dort bestand ich Ostern 1912 das medizinische Staatsexamen.

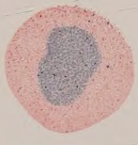

1

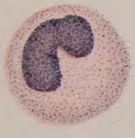
2

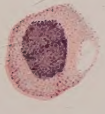

3

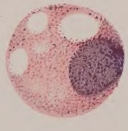

4

5


6


7


8


9

10

Verlag von J. F. Bergmann in Wiesbaden.

Druck von Carl Ritter, G. m. b. H.
Wiesbaden.